

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Pedro Jorge Bastos Gouveia

Psicoses induzidas por anfetaminas:
Um trabalho de revisão

Psychosis induced by amphetamines:
A review

março, 2017

FMUP

Pedro Jorge Bastos Gouveia
Psicoses induzidas por anfetaminas:
Um trabalho de revisão

Psychosis induced by amphetamines:
A review

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria e Saúde Mental

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel António Fernandez Esteves**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Psiquiatria Clínica**

março, 2017

Eu, Pedro Jorge Bastos Gouveia, abaixo assinado, nº mecanográfico 201008288, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 09/02/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Jorge Bastos Gouveia

NOME

Pedro Jorge Bastos Gouveia

NÚMERO DE ESTUDANTE

201008288

E-MAIL

mimed10059@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Psiquiatria e Saúde Mental

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Psicoses induzidas por anfetaminas: Um trabalho de revisão

ORIENTADOR

Doutor Manuel António Fernandez Esteves

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto 09/02/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Pedro Jorge Bastos Gouveia

Dedicada à minha família e à Rita...

Título

Psicoses induzidas por anfetaminas: Um trabalho de revisão

Title

Psychosis induced by amphetamines: A review

Autores e afiliações

Pedro Gouveia (1), Manuel Esteves (1)

1 – Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina
Universidade do Porto, Portugal

Responsável pela correspondência

Pedro Gouveia

Endereço: Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de
Medicina da Universidade do Porto. Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto,
Portugal.

Email: mimed10059@med.up.pt

Telefone: +351-910843746

Resumo

As anfetaminas são drogas frequentemente utilizadas, parecendo haver um aumento global do seu consumo. Estas substâncias podem induzir sintomas psicóticos em indivíduos saudáveis. A relação entre o uso de anfetaminas e o desenvolvimento de psicose tem sido estudada nos últimos anos, permanecendo ainda algumas dúvidas por clarificar. Assim, o artigo tem como objetivos descrever o papel das anfetaminas no desenvolvimento da psicose, os efeitos neuropsiquiátricos que advêm do seu consumo, o planejamento terapêutico deste tipo de psicose, e ainda distinguir a psicose induzida por anfetaminas da psicose esquizofrênica. Foi efetuada uma pesquisa na Medline, tendo sido incluídos 67 artigos. Os resultados demonstraram que houve um grande aumento, dependente da dose, do desenvolvimento de sintomas psicóticos durante períodos de consumo de metanfetamina e que a psicose induzida por anfetaminas é sintomaticamente e fisiopatologicamente semelhante à esquizofrênica. Além disso, a psicose persistente pode ser um indicador para o risco de declínio cognitivo. Foi ainda demonstrada uma relação direta entre o consumo desta droga e o desenvolvimento de um comportamento violento. No que concerne ao tratamento, existem vários fármacos disponíveis, apesar de não haver ainda *guidelines* estruturadas, sendo por isso necessárias futuras investigações.

Palavras-chave: metanfetamina, psicose, anfetamina

Abstract

Amphetamines are drugs commonly consumed, and their use seems to be increasing worldwide. These substances can induce psychotic symptoms in healthy individuals. The relationship between the use of amphetamines and the development of psychosis has been recently studied, but some doubts remain to be clarified. Thus, the purposes of this work are to describe the role of amphetamines on the development of psychosis, neuro-psychiatric effects of these drugs, the treatment of this kind of psychosis, as well as to distinguish amphetamine-induced psychosis from schizophrenic psychosis. Medline was searched and a total of 67 articles were included. The results demonstrate that there has been a large dose-dependent increase in the development of psychotic symptoms during periods of methamphetamine use and that symptoms and physiopathology of amphetamine-induced psychosis are similar to those of

schizophrenic psychosis. Furthermore, persistent psychosis may be an indicator for the risk of cognitive decline. It was also demonstrated a direct relationship between the consumption of this drug and the development of violent behavior. Regarding the treatment, there are several drugs available, although there are still no structured guidelines, and so future investigations should be carried out.

Key-words: methamphetamine, psychosis, amphetamine

1. Introdução

A anfetamina e metanfetamina (designadas por anfetaminas) são das drogas ilícitas mais consumidas no Mundo (1). Na verdade, o consumo de metanfetamina parece estar a aumentar globalmente, não só nos Estados Unidos da América (EUA), mas também na Ásia e na região do Pacífico (2). Atualmente, existem no mundo cerca de 51 milhões de consumidores de metanfetamina e aproximadamente 5% da população dos EUA já consumiu esta droga pelo menos uma vez na sua vida (3).

Com efeito, as anfetaminas são um forte estimulante do sistema nervoso central (SNC) com enormes propriedades aditivas (1), pois atuam diretamente no sistema de recompensa mesolímbico dopaminérgico, induzindo a libertação de dopamina e noradrenalina nas fendas sinápticas do *nucleus accumbens* e noutras áreas terminais, levando a um estado de euforia, além da adição que provocam (4-6).

Está descrito que estas substâncias podem desencadear uma psicose. Na verdade, estudos experimentais demonstram que indivíduos sem uma história prévia de psicose podem desenvolver sintomas psicóticos tais como desconfiança permanente, delírios persecutórios, alucinações auditivas e visuais quando são expostos à anfetamina (7). Para além disso, a psicose tem sido descrita como um efeito adverso, contudo pouco frequente, em crianças com Transtorno de Défice de Atenção e Hiperatividade (TDAH) que foram medicadas com anfetaminas (8).

Esta relação entre o uso de anfetaminas e o desenvolvimento de psicose tem sido alvo de muitos estudos nestes últimos anos. No entanto, ainda permanecem muitas questões sem resposta. Na verdade, não é claro se a psicose associada às

anfetaminas é uma entidade diagnóstica separada ou se é uma psicose primária que é desencadeada nos indivíduos que são mais vulneráveis. Deste modo, o artigo tem como objetivos descrever o papel das anfetaminas no desenvolvimento de psicose, os fatores de risco que a podem precipitar e como se efetua o tratamento da mesma, bem como abordar as semelhanças e diferenças entre a psicose induzida por anfetaminas e a psicose esquizofrénica, e descrever os efeitos a nível psiquiátrico e neurológico que advêm do abuso destas substâncias.

2. Métodos

Foi efetuada uma pesquisa na base bibliográfica eletrónica Medline, através da Pubmed, utilizando a seguinte query: (data da última pesquisa: Setembro de 2016) “(“amphetamines”[MeSH Terms] OR “amphetamines”[All Fields]) AND (“psychotic disorders”[MeSH Terms] OR (“psychotic”[All Fields] AND “disorders”[All Fields]) OR “psychotic disorders”[All Fields] OR “psychosis”[All Fields]) AND (“2006/10/02”[PDat] : “2016/09/28”[PDat])”.

Numa primeira fase, foram apenas incluídos trabalhos de investigação publicados nos últimos dez anos, tendo sido posteriormente alargada a pesquisa para artigos anteriores a 2005.

Para a seleção de artigos usaram-se os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos que avaliassem/descrevessem o desenvolvimento de psicose com o uso de anfetaminas e/ou os efeitos neuropsiquiátricos das anfetaminas; (2) tipo de estudo: estudos de casos e controlo, *cohorts*, estudos randomizados e controlados, *case reports* e artigos de revisão; (3) idioma: artigos escritos em português ou inglês.

De um total de 368 artigos encontrados na *query*, após leitura do título e *abstract* e aplicando os critérios de inclusão supracitados foram incluídos para leitura integral 67 artigos.

Foram ainda consultadas listas de referências dos artigos com o intuito de alargar o leque de informação, bem como consultadas algumas obras com relevo no âmbito da psiquiatria.

3. Resultados

3.1. Psicose

A psicose é um quadro psicopatológico definido pela mudança dos dados imediatos da consciência, pela falência do *insight* relativo ao comportamento estranho que o indivíduo apresenta e pela perda de contacto com a realidade, implicando um processo deteriorativo das funções do ego (9, 10). É ainda caracterizada por uma mutação de aspetos nucleares da personalidade, traduzindo-se numa maior dificuldade de interação social ou de realização das atividades quotidianas (9, 10). Deste modo, a psicose pode acarretar alterações da sensopercepção (alucinações maioritariamente auditivas), do conteúdo do pensamento (delírios, sobretudo de conteúdo paranoide), pensamento desorganizado e inquietação psicomotora (9-11).

Com efeito, desde há séculos que se descreve uma relação entre o consumo de substâncias e o consequente desenvolvimento de psicose. Por exemplo, em 1235, Ibn Beitar relacionou o uso de cannabis à insanidade e, mais tarde, em 1845, Moreau de Tours descreveu um estado psicótico agudo, transitório e dependente da dose de cannabis (12). Para além disso, outras drogas têm sido associadas ao desenvolvimento de sintomas psicóticos, particularmente a metanfetamina e outras substâncias estimulantes (13).

3.2. Anfetaminas e seus efeitos

O termo "psicoestimulante" refere-se geralmente a drogas que produzem um espectro de efeitos em seres humanos que inclui aumento da energia, estimulação cardiovascular, humor elevado e uma menor necessidade de sono. Em doses mais elevadas, ou após longos períodos de consumo, estas drogas podem produzir uma variedade de processos de pensamento desordenados, incluindo episódios psicóticos graves (14). As anfetaminas e a cocaína são drogas de abuso que representam a classe dos psicoestimulantes. Atuam por mecanismos distintos no SNC, que resultam no aumento da disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica (14).

As anfetaminas são substratos para os transportadores associados à absorção de aminas (dopamina, noradrenalina e serotonina) (6, 15). Estas inibem a recaptação de dopamina, interagindo com o transportador da dopamina (DAT), aumentando assim a concentração de dopamina na fenda sináptica (4). As anfetaminas também interagem

com o transportador vesicular 2 de monoaminas (VMAT2), levando a um aumento da quantidade de dopamina no citoplasma, sendo este um possível mecanismo de ação responsável pela neurotoxicidade das mesmas (4, 6). Os efeitos neurotóxicos também são observados nos neurónios serotoninérgicos e noradrenérgicos (6).

Em verdade, a metanfetamina e o *ectasy*- ou metilenodioximetanfetamina (MDMA) - diferem na sua afinidade para os transportadores de monoaminas. O MDMA tem uma maior afinidade para o transportador da serotonina (SERT) em relação ao DAT, promovendo, deste modo, uma maior libertação de serotonina quando comparado com as restantes anfetaminas (14). Para além disso, as anfetaminas também parecem aumentar a libertação de glutamato, o que provavelmente também contribui para os perfis neurotóxicos destas substâncias (15).

A metanfetamina foi sintetizada pela primeira vez no Japão, em 1893, tendo sido usada por militares da Alemanha, Inglaterra, Estados Unidos e Japão durante a Segunda Guerra Mundial, devido ao conhecimento de que as suas propriedades melhoram o desempenho global e promovem um aumento da energia (16).

Efetivamente, a metanfetamina é um estimulante potente que afeta várias áreas do SNC. Para além de facilitar a libertação de grandes quantidades de neurotransmissores (dopamina e noradrenalina) e, deste modo, transmitir uma sensação de euforia e energia, tem ainda efeitos distintos dependendo da dose em que é consumida; por um lado, em baixa dose aumenta o nível de alerta, concentração e energia (15). Contudo, em doses mais elevadas pode induzir um estado de mania com euforia acompanhante, sentimentos de bem-estar e um aumento da libido (17). Estão ainda descritos vários efeitos sistémicos associados ao seu consumo, sendo de realçar, a nível psiquiátrico: ansiedade, irritabilidade, paranoia e o comportamento compulsivo e obsessivo; a nível cardíaco: taquicardia, hipertensão, palpitações, arritmias e síndrome coronário agudo; no sistema pulmonar: taquipneia, dispneia e edema agudo do pulmão; no sistema renal: insuficiência renal aguda e rabdomiólise; a nível dermatológico: escoriações, úlceras e queimaduras químicas; e por fim a nível metabólico: hipertermia e acidose metabólica (16, 18).

Na realidade, a intoxicação por anfetaminas apresenta graves implicações médicas, tais como enfarte do miocárdio, convulsões e morte. Para além disso, o consumo de metanfetamina aumenta o risco de morte, com taxas de mortalidade padronizadas até seis vezes superiores à população normal (19).

3.3. Psicoses induzidas por anfetaminas

Existe uma elevada prevalência de perturbações de uso de substâncias entre pessoas que desenvolvem psicose precocemente, com a cannabis a ocupar um lugar de destaque (20). Esta perturbação está associada a um início mais precoce da psicose e, possivelmente, a mais sintomas positivos (20).

Na realidade, em indivíduos jovens, a dependência de anfetaminas assim como o uso diário de cannabis estão associados ao desenvolvimento de sintomas psicóticos (13). Outros efeitos adversos de anfetaminas, a longo prazo, variam desde condições como ansiedade e insónia até fenómenos em que estão presentes a ideação paranoide e convulsões (21). No entanto, a principal preocupação com o uso de anfetaminas é a sua associação com a psicose (22). Aliás, os sintomas positivos da psicose estão associados a uma utilização considerável dos serviços de saúde e a uma exacerbação dos sintomas psiquiátricos ao longo do tempo (23).

Efetivamente, estima-se que 26 a 46% dos pacientes com perturbação do uso de anfetaminas desenvolvam uma psicose relacionada com as mesmas (24). Enquanto que a psicose que ocorre durante um episódio de *binge* (isto é, consumo repetido destas drogas durante várias horas ou dias) ou privação é normalmente de curta duração, a suscetibilidade para perturbações psicóticas persistentes está a aumentar com o uso crónico de metanfetamina (22). Além disso, está descrito que durante estes períodos de consumo na forma de *binge*, podem surgir certos sintomas como irritabilidade, ansiedade, insónia, ideação paranoide, alucinações e delírios (22).

De facto, alguns trabalhos demonstraram que as anfetaminas podem desencadear um surto psicótico agudo em indivíduos saudáveis. Para além disso, a mesma dose pode induzir sintomas psicóticos nuns indivíduos e noutros não, mas um número superior de indivíduos desenvolve sintomas psicóticos quando é exposto a elevadas doses de anfetaminas (7, 25). Esta relação dose-resposta poderá sugerir que as anfetaminas estão causalmente ligadas à psicose (7).

Na verdade, apesar da associação bem estabelecida entre o uso de metanfetamina e o aparecimento de sintomas psicóticos, a evidência de uma relação causal derivada de estudos epidemiológicos ainda é escassa. Na maioria dos estudos que foram realizados foi difícil de determinar se os sintomas psicóticos não eram prévios ao consumo de metanfetamina. Deste modo, McKetin *et al.*, realizaram um estudo que teve como objetivo clarificar a relação causal entre o consumo de metanfetamina e o desenvolvimento de sintomas psicóticos (25). Os autores demonstraram que os

sintomas psicóticos, em consumidores crônicos de metanfetamina, são mais comuns durante os períodos de consumo de metanfetamina relativamente aos períodos de não consumo, existindo uma probabilidade cinco vezes superior de um surto psicótico ocorrer nos períodos de consumo (25). Foi ainda reportado que o aumento do desenvolvimento de sintomas psicóticos é fortemente dependente da dose de metanfetamina consumida (25).

Num outro trabalho, McKetin *et al.*, demonstraram uma relação entre o consumo recreativo de estimulantes e a ocorrência de sintomas psicóticos. Com efeito, dentro do contexto de uso de várias drogas, o consumo recreativo de metanfetamina está associado a um aumento de duas a três vezes na probabilidade de existirem sintomas psicóticos (26).

De facto, a psicose pode ser um antecedente para o consumo de metanfetamina bem como uma consequência que advém deste. Deste modo, as pessoas que são vulneráveis a perturbações psicóticas são mais propensas ao uso de drogas e a metanfetamina pode induzir sintomas psicóticos e precipitar episódios de psicose em indivíduos vulneráveis (26). Na tabela 1 estão enumerados alguns fatores preditores do desenvolvimento de psicose induzida por anfetaminas.

Ujike e Sato propuseram que a psicose relacionada com metanfetamina pode ser classificada como transitória, prolongada ou persistente de acordo com o tempo de duração da mesma após o início da abstinência (27). O tipo transitório resulta do efeito direto da metanfetamina e dura geralmente uma semana (ou no máximo um mês); no tipo prolongado, o estado psicótico estende-se para além de um mês; por fim, no tipo persistente o estado psicótico é de longo termo e estende-se para além de seis meses após o início da abstinência (27). Também demonstraram que longos períodos de consumo desta droga estão associados a um pior prognóstico da psicose (27). Estima-se que cerca de 40% dos indivíduos que padecem de psicose associada à metanfetamina se incluem no tipo prolongado/persistente de psicose (28).

Nos primeiros estudos observacionais e experimentais sobre psicose induzida por anfetaminas, o período de recuperação dos pacientes foi, em média, uma semana. No entanto, numa porção considerável de indivíduos, inicialmente diagnosticados com psicose induzida por anfetaminas, verificou-se uma transformação, ao longo de anos, da sua condição numa perturbação psicótica primária com sintomas presentes durante períodos de tempo superiores a seis meses, mesmo na ausência de consumo de metanfetamina (29).

Em verdade, de acordo com Glasner-Edwards e Mooney, a presença de sintomas psicóticos transitórios, que pode ser vislumbrada numa proporção considerável de consumidores de metanfetamina, não constitui uma perturbação psicótica diagnosticável; uma perturbação psicótica relacionada com a metanfetamina é diagnosticada quando os sintomas psicóticos observados excedem os efeitos esperados e conhecidos da intoxicação ou da abstinência desta droga (29). A diferença média entre a idade de início de consumo de anfetaminas e o aparecimento de perturbações psicóticas foi estimada em pouco mais de cinco anos (30).

A relação entre a psicose induzida por anfetaminas e a psicose primária pode ser analisada de acordo com o paradigma *stress* e vulnerabilidade. Para os indivíduos com menor vulnerabilidade (consumidores de anfetaminas sem psicose), serão necessárias doses mais elevadas de anfetaminas para precipitar a psicose aguda, enquanto que os indivíduos com maior vulnerabilidade (pacientes com psicose primária) necessitam de doses mais baixas (4). Além disso, o consumo repetido de anfetaminas pode aumentar a vulnerabilidade de um indivíduo, aumentando assim as hipóteses de este desenvolver sintomas psicóticos, mesmo na ausência de exposição aguda a anfetaminas (4). Assim, a psicose induzida por anfetaminas e a psicose primária não são necessariamente fenómenos separados, mas fenómenos interligados de um modo dinâmico (4).

Efetivamente, as semelhanças entre a psicose esquizofrénica aguda e psicose associada ao consumo de anfetaminas são de tal modo evidentes, que esta última tem sido sugerida como um modelo para a esquizofrenia (4) e existem trabalhos que sugerem a existência de uma semelhança genética entre as duas patologias (31) (tabela 2). Essa semelhança inclui, particularmente, genes que estão envolvidos na neurotransmissão glutamatérgica (5).

No entanto, Glasner-Edwards e Mooney afirmam que com um diagnóstico exaustivo e completo, e observando quanto tempo dura a psicose, é possível distinguir as duas entidades, uma vez que, em contraste com a psicose esquizofrénica, a psicose induzida por anfetaminas parece apresentar uma recuperação mais rápida (29) e parece resolver com a abstinência destas substâncias (27).

Com efeito, dois estudos iranianos também demonstraram que é possível distinguir as duas entidades com base na presença de alucinações visuais vívidas que são raras na esquizofrenia mas são um fenómeno clínico comum na psicose relacionada com o consumo de metanfetamina (18, 32). Contudo, Mehdus *et al.*, não reportaram a

ocorrência de alucinações visuais no seu trabalho, sendo este fator explicado, possivelmente, pelo concomitante uso de sedativos (7). Além disso, a maior parte dos pacientes envolvidos eram consumidores de várias drogas, o que pode ser um fator confundidor (7).

A psicose que se segue ao uso de anfetaminas é caracterizada por delírios persecutórios e por alucinações auditivas. Porém, outros tipos de alucinação e sintomas negativos também podem estar presentes, assemelhando este tipo de psicose à psicose esquizofreniforme aguda (22, 33, 34). Na verdade, os clínicos não têm tido uma tarefa fácil no que concerne à distinção entre estas duas situações, uma vez que não existe ainda um perfil validado para sintomas psiquiátricos induzidos pela metanfetamina (34).

O diagnóstico de psicose induzida por metanfetamina é baseado nos critérios “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V” (DSM V) para psicoses induzidas por substâncias e esta é diagnosticada de acordo com os seguintes critérios: delírios e /ou alucinações proeminentes (34); alucinações ou delírios desenvolvidos durante, ou imediatamente após, a intoxicação ou abstinência de uma substância; os sintomas psicóticos experienciados não são melhor explicados por uma perturbação psicótica que não é induzida por substâncias (se o início dos sintomas psicóticos for prévio ao consumo da substância ou se os sintomas persistirem por mais de um mês após a intoxicação ou abstinência da mesma, deve-se pensar na existência de uma outra perturbação psicótica); os sintomas psicóticos não ocorrem apenas durante o *delirium*; a perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (29). Vários estudos revelaram a presença de alucinações e delírios que são normalmente do tipo persecutório (7, 35). No entanto, alguns estudos falharam em distingui-la da psicose esquizofrênica nos restantes sintomas da mesma: discurso desorganizado, comportamento catatônico e sintomas negativos (expressão emocional diminuída ou avolição) (35, 36).

Na realidade, vários trabalhos mencionam a existência de sintomas afetivos na psicose induzida por anfetaminas, tais como: ideação suicida, mania, humor deprimido e hostilidade (28, 36, 37). Contudo, não é perceptível se estes são sintomas nucleares da psicose ou fenómenos contemporâneos (34).

Para além disso, em 2011, uma outra investigação, envolvendo indivíduos consumidores de anfetaminas, encontrou evidências de um conjunto de sintomas

positivos (delírios, alucinações e discurso incoerente), sintomas negativos (pobreza do discurso e embotamento afetivo) e sintomas de ansiedade/ depressão semelhantes a sintomas observados em pessoas diagnosticadas com esquizofrenia (38).

Num estudo recente, McKetin *et al.*, seguiram, durante um ano, 164 consumidores de metanfetamina que não cumpriam critérios DSM-IV para psicose primária, para avaliar a relação entre os dias de consumo de metanfetamina e a gravidade dos sintomas na “24 item Brief Psychiatric Rating Scale” (BPRS) (34). Os sintomas psiquiátricos exacerbados pelo uso de metanfetamina foram assim divididos em 3 categorias: sintomas psicóticos positivos, sintomas afetivos e sintomas psicomotores. Os autores concluíram que não houve evidência de que a metanfetamina exacerbasse outros sintomas na BPRS, incluindo os sintomas negativos da psicose (34).

Embora numerosos estudos tenham demonstrado a prevalência de sintomas psicóticos, tais como delírios persecutórios e alucinações, a tipologia dos sintomas psicóticos ainda necessita de ser melhor esclarecida na psicose associada à metanfetamina (22, 33, 34). A análise de sintomas psicóticos colhidos de 40 indivíduos consumidores de metanfetamina com historial deste tipo de sintomas, mas sem uma perturbação psicótica primária, demonstrou que a psicose associada ao consumo de metanfetamina é um síndrome heterogêneo e permitiu agrupar os sintomas em 3 tipologias: tipo 1 (predominam os delírios persecutórios), tipo 2 (delírios persecutórios acompanhados por alucinações) e tipo 3 (delírios persecutórios e alucinações com outros sintomas de primeira ordem e delírios de referência) (39).

Medhus *et al.*, compararam os sintomas psicóticos positivos entre consumidores de metanfetamina (diagnosticados com psicose induzida por metanfetamina) e indivíduos com esquizofrenia (não consumidores de metanfetamina) usando a subescala positiva da “Positive and Negative Syndrome Scale” (PANSS) (7). Os resultados demonstraram não haver diferença nos sintomas psicóticos positivos entre os dois grupos. O mesmo estudo também pretendeu avaliar se a gravidade dos sintomas psicóticos estava relacionada com concentração de metanfetamina no sangue. Com efeito, Medhus *et al.*, não encontraram uma relação estatisticamente significativa entre os níveis de metanfetamina sanguíneos e a intensidade dos sintomas psicóticos positivos, sugerindo que o desenvolvimento de psicose está mais relacionado com a vulnerabilidade do indivíduo do que com a exposição à droga (7).

Efetivamente, indivíduos com esquizofrenia, perturbação esquizoafetiva e personalidade esquizotípica apresentam um risco aumentado de desenvolver psicose

induzida por metanfetamina (29). No entanto, mesmo fazendo um controlo para história de esquizofrenia e para outras perturbações psicóticas, os consumidores que apresentam critérios de diagnóstico para perturbação do uso de estimulantes têm uma probabilidade três vezes superior de padecerem de sintomas psicóticos relativamente aos consumidores que não apresentam, demonstrando assim que perturbações por uso destas substâncias são relevantes para o risco de psicose do consumidor (26).

Mehdus *et al.*, realizaram um estudo que pretendeu avaliar a transição da psicose induzida por anfetaminas para a esquizofrenia; nesta investigação um conjunto de 28 indivíduos que estavam hospitalizados por psicose relacionada com metanfetamina foram selecionados para um seguimento de 6 anos (40). Dos 28 indivíduos, quer por que faleceram ou por que abandonaram o hospital, apenas 12 indivíduos foram incluídos para a análise final. Foram diagnosticados com esquizofrenia 4 indivíduos (40), que apresentavam menos sintomas alucinatorios e eram mais frequentemente “sem abrigo”. Desta forma, este estudo demonstra que a hospitalização por psicose induzida por anfetaminas é um fator de risco relativamente específico para o desenvolvimento de esquizofrenia (40).

Na realidade, a transição da psicose associada à metanfetamina para a esquizofrenia pode ser uma consequência da sensibilização do indivíduo aos efeitos da dopamina. A administração repetida de anfetaminas pode levar ao desenvolvimento de tolerância reversa, originando uma maior reação neuroquímica e comportamental para cada dose desta substância (41).

Os défices de GABA aumentam a vulnerabilidade para os efeitos relevantes da psicose induzida por anfetaminas em indivíduos saudáveis. Assim sendo, os défices de GABA existentes na esquizofrenia podem explicar o facto de um subgrupo de indivíduos com esta patologia serem mais suscetíveis aos efeitos nefastos das anfetaminas (42).

Lecomte *et al.*, desenvolveram uma investigação que pretendeu avaliar quais os fatores preditores de psicose persistente em pacientes que registaram um consumo abusivo de metanfetamina, concluindo que os indivíduos com psicose persistente tinham mais idade, apresentavam sintomas psicóticos mais severos, registaram um consumo abusivo de metanfetamina durante mais tempo, apresentavam sintomas depressivos mais pronunciados e tinham frequentemente mais traços de personalidade antissocial (43).

Na verdade, já existem estudos prévios que sugerem a existência de uma relação entre perturbações psicóticas causadas pelo uso prolongado e pesado de metanfetamina e a perturbação de personalidade antissocial. Aliás, pensa-se que a perturbação de personalidade antissocial, que é mais prevalente em consumidores de metanfetamina, seja provavelmente uma condição que possa ter precedido e contribuído para o início do consumo e consequente desenvolvimento da perturbação por uso da droga (44).

Está descrito que consumidores de anfetaminas que tenham sofrido várias formas de abuso físico ou sexual e que tenham tido um agregado familiar disfuncional durante a infância têm uma maior probabilidade de vivenciarem um episódio de psicose relacionado com o consumo deste tipo de droga. Deste modo, existe uma associação positiva entre a ocorrência de adversidades na infância (abuso sexual, abuso físico e negligência, discriminação) e o desenvolvimento de psicose/ esquizofrenia (45).

Akindipe *et al.*, demonstraram que as perturbações mentais são condições comórbidas frequentes em indivíduos com perturbação do uso de estimulantes (2). No seu estudo, 36% dos pacientes apresentaram perturbações do humor, psicóticas ou de ansiedade. Destes, cerca de ¼ apresentaram perturbações mentais diretamente relacionadas com o consumo de metanfetamina (2). Um outro estudo documentou uma prevalência de 38% de sintomas psiquiátricos nos consumidores de metanfetamina (44).

Na realidade, Sharbabaki *et al.*, num artigo que foi elaborado na República Islâmica do Irão, concluíram que perturbações depressivas, perturbação afetiva bipolar, história de TDAH na infância e perturbações de personalidade (particularmente, *borderline* e antissocial) são comorbilidades relevantes em pacientes consumidores de metanfetamina (1). Efetivamente, a elevada prevalência da perturbação afetiva bipolar entre os consumidores da droga pode refletir uma predisposição genética na qual os episódios de mania contribuem para o uso de estimulantes (22).

Num outro estudo realizado no mesmo país, cuja finalidade era avaliar características clínicas em pacientes internados em unidades psiquiátricas por psicose induzida por metanfetamina, Zarrabi *et al.*, documentaram a existência dos seguintes sintomas psiquiátricos: delírios de perseguição (85,5%), violência (75,6%), alucinações auditivas (51,3%), delírios de referência (38,5%), delírios de grandiosidade (32,9%), delírios de infidelidade (30,2%), alucinações visuais (18,4%), pensamentos suicidas (14,5%),

pensamentos homicidas (3,9%), tentativas de suicídio (10,5%) e tentativas de homicídio (0,7%) (46).

Com efeito, estão descritos como fatores de risco para a comorbilidade psiquiátrica associada ao consumo de anfetaminas: sexo masculino, idade jovem, perturbação mental prévia e história familiar de perturbações psiquiátricas (2).

A ligação entre a psicose induzida por anfetaminas e o TDAH já se encontra descrita há algum tempo. Com efeito, pacientes com TDAH têm uma maior propensão para o consumo de drogas estimulantes, além de que os estimulantes do SNC utilizados para o tratamento do TDAH também podem precipitar a psicose (33). No entanto, novos estudos têm sugerido que a ligação entre os sintomas do TDAH e a psicose, paranoia e alucinações auditivas foi mediada por um humor disfórico comum e não pelo consumo de anfetaminas, cocaína e cannabis (47).

No que concerne à genética, verificou-se que variantes do gene codificador do recetor D₂ da dopamina têm sido associadas ao risco de desenvolvimento de psicose induzida por metanfetamina (22). Foi ainda descrito que o polimorfismo rs 3213207 do gene DTNBP1 está fortemente associado com a ocorrência de síndrome de pânico induzido pela metanfetamina numa população da Malásia que foi estudada (48). Contudo, não houve associação que pudesse ser demonstrada entre este polimorfismo e o desenvolvimento deste tipo de psicose (48). Por outro lado, foi demonstrado que, numa população tailandesa, o polimorfismo rs1126442 de GRIN1 está relacionado com a psicose associada à metanfetamina, conferindo uma vulnerabilidade genética que precipita o aparecimento da mesma (5).

3.4. Metanfetamina e comportamento agressivo

Na realidade, a metanfetamina tem estado muito associada a um comportamento do tipo agressivo (49). As psicoses e o comportamento violento têm caracterizado as epidemias globais de metanfetamina (37). Além disso, um aumento do consumo desta droga tem estado relacionado com crimes violentos, existindo mesmo estudos que relacionam o seu consumo com a prática de homicídios (50). A violência associada ao uso da metanfetamina é caracterizada por uma natureza bizarra que se pode relacionar com a paranoia induzida pela mesma (50). Apesar da reputação, a evidência, durante vários anos, não foi suficiente para mostrar uma ligação causal entre o consumo de metanfetamina e o comportamento violento (49).

De facto, a psicose é conhecida por aumentar o risco de violência, uma vez que os delírios que o indivíduo experimenta podem induzir raiva, alterar as percepções de ameaça e conduzir a uma errônea interpretação de fenómenos (51). Para além disso, um importante fator que pode explicar a violência causada pela metanfetamina é o estado paranoide psicótico que a droga pode induzir (52). Na verdade, há um aumento, com relação dose-reposta, de sintomas psicóticos durante os períodos de consumo de metanfetamina (25), não havendo, no entanto, consenso quanto ao desenvolvimento de comportamentos hostis; McKetin et al., descreveram o desenvolvimento de sintomas psicóticos, associados a elevados níveis de hostilidade (37). Não obstante, um outro estudo não mencionou a ocorrência de comportamentos hostis, mas apenas de sintomas psicóticos, associados ao consumo de metanfetamina (35).

De acordo com Dawe et al., os efeitos neurotóxicos da anfetamina sobre os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico estão relacionados com um comportamento agressivo e hostil, tanto em estudos realizados com animais, como com humanos (49). Outro aspeto relevante é a evidência de que o uso de anfetaminas está associado a um défice nas funções executivas (incluindo o autocontrolo) que são reguladas pelo córtex pré-frontal. Deste modo, estes resultados sugerem que os utilizadores de anfetaminas podem ter uma capacidade diminuída para controlar ou inibir impulsos agressivos (49). Além disso, os níveis de impulsividade inerentes ao consumo de anfetaminas também podem desempenhar um papel na génese deste tipo de comportamento (49).

Um outro estudo foi levado a cabo para determinar se o comportamento violento aumenta aquando do uso de metanfetamina e se este é devido aos sintomas psicóticos induzidos pela mesma (50). Um total de 278 participantes que preenchiam os critérios para dependência por metanfetamina DSM-IV entraram no estudo, tendo sido o comportamento violento definido como “hostilidade severa no mês passado”, de acordo com a BPRS (correspondente a assalto/ dano à propriedade). Os dias de consumo de metanfetamina e outras substâncias, no último mês, foram avaliados utilizando a “Opiate Treatment Index” e os sintomas psicóticos positivos, no último mês, foram identificados utilizando a BPRS (50). Os autores concluíram que existe um aumento, dependente da dose, do comportamento violento durante os períodos de consumo de metanfetamina relativamente aos períodos de não consumo. Este efeito foi notoriamente visível para o consumo frequente de metanfetamina, tendo a probabilidade de comportamento violento aumentado de 10% (durante períodos de

abstinência) para 60% (durante períodos de consumo pesado de metanfetamina) (50). Embora os sintomas psicóticos tenham exacerbado o risco de comportamento violento, a relação entre uso de metanfetamina e este tipo de comportamento foi amplamente independente dos sintomas psicóticos. Assim sendo, a tese que existe uma relação direta entre a droga e o comportamento violento ficou demonstrada neste trabalho (50).

3.5. Efeitos neurológicos das anfetaminas

Uma questão complexa a ser abordada é em que medida a disfunção cognitiva e emocional nos consumidores de estimulantes está relacionada com a dependência e com outros problemas neuropsiquiátricos. Para além disso, não está ainda clarificado se estes últimos são causados pela exposição repetida à droga ou se refletem uma condição pré-mórbida. Contudo, a maior parte da evidência científica sustenta a ideia de que o consumo de metanfetamina tem uma relação causal com o declínio cognitivo em pelo menos alguns consumidores da droga (22).

Os neurónios serotoninérgicos e dopaminérgicos existem amplamente no SNC e são conhecidos por influenciarem uma variedade de comportamentos e funções. O abuso crónico da metanfetamina está associado a défices em testes neuropsicológicos, uma vez que o mesmo provoca uma deterioração dos terminais nervosos da dopamina e serotonina (53). Com efeito, foi estimado que cerca de 40% dos consumidores de metanfetamina tem anormalidades em testes neuropsiquiátricos (53).

A maioria da toxicidade cerebral resultante do consumo de metanfetamina é devida à libertação e oxidação da dopamina, pelo que se depreende que as regiões cerebrais ricas em dopamina são particularmente vulneráveis, aliás, como é evidenciado pelos efeitos adversos experienciados (22).

Está descrito que com o consumo crónico de metanfetamina, há uma diminuição da síntese da tirosina-hidroxilase (a enzima envolvida no passo limitante na síntese de catecolaminas), assim como dos níveis de dopamina e do seu transportador (22). Tal afirmação foi provada em estudos *postmortem*, assim como *in vivo*, envolvendo a tecnologia *PET scan* (22, 41). Aliás, estudos demonstram que há uma redução da capacidade de ligação da dopamina no *nucleus accumbens* e *putamen* em cerca de

20-30% (22). Para além disso, um estudo envolvendo a utilização de PET scan mostrou uma diminuição na densidade de transportadores de dopamina em consumidores de metanfetamina, que parecia estar relacionada com a duração do consumo e com o estado psicótico que é induzido pela mesma (41).

Efetivamente, os cérebros de consumidores de metanfetamina que usam grandes quantidades desta droga são caracterizados por uma variedade de alterações neuropatológicas, que incluem a desregulação do metabolismo energético, a degeneração de terminais monoaminérgicos, indícios de stresse oxidativo, microgliose e astrogliose reativa (21). A microgliose ocorre em várias regiões do SNC, nomeadamente tronco cerebral, corpo estriado, tálamo e córtex insular. Contudo, está descrita uma regressão da microgliose durante os períodos de abstinência (22). É sabido que a ativação da microglia está envolvida na patogénese da doença de Parkinson, podendo explicar o aumento do risco de parkinsonismo nos utilizadores de metanfetamina (54).

Na verdade, estudos de imagem cerebrais demonstram alterações nos indivíduos com psicose induzida por anfetaminas, nomeadamente diminuição da densidade da substância cinzenta nas áreas perisilvianas esquerdas (córtex frontal posterior inferior e temporal anterior superior) e frontopolar, diminuição da densidade da substância branca na região orbitofrontal e ainda reduções ao nível do hipocampo e amígdala (55). Esta alteração na amígdala parece estar especificamente associada à psicose induzida por anfetaminas, visto que não é comum na esquizofrenia (22).

De facto, os défices mais frequentemente relatados envolvem a memória episódica, a função executiva e a função motora (53). O uso prolongado de metanfetamina pode causar efeitos neurotóxicos graves e posteriormente défices cognitivos, nomeadamente na memória prospetiva (56). Os défices cognitivos estão também associados ao desemprego nos consumidores crónicos de metanfetamina (56).

Não obstante, outros estudos afirmam que os efeitos agudos do consumo de metanfetamina se manifestam através de uma melhor performance em vários domínios cognitivos, perceção visuoespacial, atenção e inibição (22). Contudo, estes efeitos podem transformar-se em perturbações psiquiátricas aquando do seu uso na forma de *binge* (22), o que ocorre mais comumente em utilizadores crónicos (57). Além disso, a função cognitiva dos consumidores de metanfetamina em abstinência está dentro de uma gama normal de valores quando comparada com os dados normativos (58).

Realmente, a psicose persistente pode ser um indicador para o risco de deterioração e instabilidade cognitiva entre os consumidores de metanfetamina (59). Deste modo, os défices cognitivos nos indivíduos consumidores de metanfetamina com psicose persistente são mais pronunciados do que nos indivíduos sem psicose persistente, sendo que os indivíduos com psicose persistente apresentam défices cognitivos sobreponíveis aos dos indivíduos com esquizofrenia (56).

Na verdade, não existem muitos estudos que tenham caracterizado a disfunção cerebral na psicose associada à metanfetamina e que tenham investigado semelhanças e diferenças na disfunção cerebral entre esta e a esquizofrenia. No entanto, um estudo que envolveu tarefas de inibição detetou uma ativação significativamente reduzida no córtex pré-frontal ventrolateral dos indivíduos com psicose associada à metanfetamina e dos indivíduos com esquizofrenia quando comparados com controlos saudáveis, sugerindo que existem semelhanças na fisiopatologia subjacente às duas condições (60).

No entanto, um método que pode ser usado para diferenciar a psicose associada à metanfetamina da esquizofrenia, passa pela análise das respostas hemodinâmicas no córtex pré-frontal durante o desempenho de tarefas de fluência verbal nos dois grupos, utilizando a Espectroscopia de Infravermelho Próximo (NIRS) (61). Yamamuro *et al.*, num estudo realizado em 2015 demonstraram que a variação da concentração de oxiemoglobina no córtex pré-frontal foi significativamente superior nos pacientes com psicose associada à metanfetamina em relação aos pacientes com esquizofrenia, o que pode indicar que o grupo consumidor de metanfetamina apresenta uma menor disfunção pré-frontal (61).

Com efeito, pacientes que são dependentes de metanfetamina apresentam normalmente elevados níveis de impulsividade, que podem estar relacionados com anomalias estruturais e com uma hipoatividade funcional existente no córtex frontal destes indivíduos. Yamamuro *et al.*, num estudo realizado em 2016 compararam a resposta hemodinâmica (utilizando o sistema NIRS) de pacientes com psicose induzida por metanfetamina com controlos saudáveis durante a realização de tarefas de conflito palavra-cor de Stroop, tendo concluído que o grupo consumidor de anfetaminas demonstrou uma menor ativação do córtex pré-frontal anterior e frontopolar (62). Os dois grupos também foram comparados de acordo com a “Barratt Impulsiveness Scale, Version 11” (BIS-11, escala de impulsividade), tendo sido o score neste teste muito superior no grupo com psicose induzida por anfetaminas. Desta forma, estes resultados sugerem que a reduzida resposta hemodinâmica no

córtex pré-frontal pode desencadear elevados níveis de impulsividade nestes pacientes, fornecendo, assim, uma nova compreensão sobre o controlo inibitório interrompido na psicose associada à metanfetamina (62).

3.6. Tratamento da psicose induzida por anfetaminas

Apesar do abuso global de metanfetamina e do consequente desenvolvimento da psicose que pode estar associado ao seu consumo, não existem ainda *guidelines* bem estruturadas sobre como se deve efetuar o tratamento da mesma, uma vez que o número de ensaios clínicos que foram realizados até hoje é reduzido (46).

De facto, consumidores crónicos de metanfetamina podem experimentar um estado psicótico de paranoia com alucinação que pode ser contrariado com o uso de antagonistas da dopamina, tais como a clorpromazina, o haloperidol e a tioridazina (63).

Efetivamente, ao longo da última década, um número crescente de estudos têm evidenciado que os antipsicóticos de segunda geração, como a risperidona, são eficazes no tratamento de doentes com psicose. Na verdade, Zhang *et al.*, demonstraram que a risperidona era mais eficaz no tratamento de sintomas da psicose em comparação com o haloperidol (64). Contudo, Samiei *et al.*, num ensaio clínico randomizado e controlado que teve por objetivo comparar o haloperidol com a risperidona no tratamento de sintomas positivos da psicose, entre um grupo de pacientes dependentes de metanfetamina, demonstraram que tanto o haloperidol como a risperidona foram eficazes no tratamento da psicose e que não foram encontradas diferenças significativas entre os fármacos (23).

Num outro estudo randomizado e controlado foi demonstrado que a quetiapina é tão eficaz quanto o haloperidol no tratamento da psicose induzida por anfetaminas. Os efeitos adversos da quetiapina são consistentes com aqueles que já haviam sido descritos em estudos prévios, onde foram utilizados antipsicóticos atípicos: efeitos anti-histaminérgicos e anticolinérgicos são frequentemente observados, enquanto os efeitos extrapiramidais são mais raros (65). Além disso, os antipsicóticos típicos como o haloperidol desencadeiam mais efeitos adversos do tipo extrapiramidal que a quetiapina e podem agravar os sintomas negativos da psicose (66). Deste modo, a quetiapina pode ser usada como um tratamento alternativo ao haloperidol quando este está contraindicado (65).

No que diz respeito à olanzapina e ao haloperidol, foi demonstrado que em doses clinicamente relevantes (7.5 mg/ dia e 7.8mg/dia, respetivamente) estes fármacos são eficazes para o tratamento da psicose. Contudo, comparando estes dois fármacos, a olanzapina pode ser um melhor tratamento que o haloperidol em termos de redução dos efeitos extrapiramidais, não obstante o seu elevado custo (63).

Farnia *et al.*, levaram a cabo um estudo randomizado e controlado para investigar a eficácia relativa do aripiprazole e da risperidona no tratamento da psicose induzida pela metanfetamina; ambos os fármacos mostraram ser eficazes na redução dos sintomas positivos e negativos da psicose (17). Efetivamente, ao final da sexta semana de tratamento, houve uma redução dos sintomas psicóticos positivos em ambos os grupos, nomeadamente de alucinações e perturbações do pensamento, sendo esta melhoria mais significativa no grupo tratado com risperidona (17). Contudo, no que concerne aos sintomas negativos, o aripiprazole foi mais eficaz, nomeadamente na redução da anedonia (17).

Na realidade, a risperidona e a olanzapina, como induzem ganho ponderal, são eficazes a restaurar o peso que os pacientes rapidamente perdem devido à anorexia e à hiperatividade causadas pela metanfetamina (46).

As benzodiazepinas podem ser utilizadas com o intuito de controlar a agitação destes indivíduos, no entanto o seu uso no tratamento da psicose ainda carece de evidência (67).

Outros tipos de tratamento propostos para a psicose induzida por anfetaminas foram a utilização de um agonista α_2 -adrenérgico (67) e a utilização da eletroconvulsoterapia no tratamento da psicose induzida por metanfetamina resistente (46), tendo-se obtido resultados promissores em ambas as terapias.

4. Discussão

Os resultados demonstram que houve um grande aumento, dependente da dose, do desenvolvimento de sintomas psicóticos durante períodos de consumo de metanfetamina entre os utilizadores desta droga, apontando para uma maior necessidade de consciencialização dos clínicos para os efeitos da metanfetamina na saúde mental (25). Assim, é importante atentar nos sinais de consumo de

metanfetamina entre os doentes que se apresentem com psicoses e avaliar o papel desta droga no desenvolvimento da psicose (25).

A maior parte dos estudos pesquisados tentam encontrar parâmetros que permitam diferenciar a psicose primária da psicose associada à metanfetamina. Contudo, apesar de alguns estudos encontrarem algumas diferenças, as semelhanças parecem cada vez mais irrefutáveis. Os sintomas psicóticos, incluindo os sintomas negativos, encontrados nos indivíduos dependentes de metanfetamina e nos indivíduos com esquizofrenia são praticamente os mesmos e apresentam níveis semelhantes de gravidade, para o mesmo grau de psicose (38). Para além disso, existe um componente genético partilhado entre a psicose esquizofrénica e a psicose induzida por anfetaminas. Assim, no futuro, o componente de risco genético partilhado entre a psicose associada às anfetaminas e a esquizofrenia pode fornecer um novo conhecimento sobre os processos de evolução e diagnóstico da psicose bem como permitir o desenvolvimento de novos fármacos que sejam mais eficazes no tratamento da mesma (31).

Na verdade, a metanfetamina está inequivocamente associada a um comportamento do tipo violento. Com efeito, existe um aumento, dependente da dose, deste tipo de comportamento durante períodos de consumo desta droga que é independente do risco de violência associado aos sintomas psicóticos. Os trabalhos de McKetin *et al.*, sustentam a existência de uma relação causal entre o consumo de metanfetamina e o comportamento violento, demonstrando que essa relação não pode ser explicada por fatores de risco que pré-mórbidos para a violência entre as pessoas que usam a droga (50).

A psicose persistente parece ser um fator importante para o risco de deterioração cognitiva nos indivíduos dependentes de metanfetamina, sendo que estes indivíduos apresentam défices cognitivos semelhantes aos observados na esquizofrenia (56). No entanto, outros estudos longitudinais devem ser realizados no futuro de modo a esclarecer melhor a relação causal entre os défices cognitivos e o desenvolvimento de psicose persistente.

No que concerne ao tratamento, os estudos divergem entre si e as diferenças observadas nesses estudos podem ser o resultado de vários fatores. De facto, as diferentes doses de antipsicóticos que foram usadas podem influenciar os efeitos do tratamento. Na verdade, ainda não há acordo em relação à dose necessária para tratar os sintomas positivos da psicose, especialmente para risperidona. Assim sendo,

não existem estudos que definam qual a melhor dosagem, havendo apenas evidências de que elevadas doses de fármacos antipsicóticos têm maior eficácia quando comparadas com doses mais baixas (23).

Na realidade, a evidência para o tratamento da psicose associada à metanfetamina é ainda limitada, pelo que os futuros trabalhos de investigação deverão incluir um grupo de controlo placebo e amostras maiores. Consequentemente, os efeitos dos fármacos antipsicóticos no tratamento deste tipo de psicose deverão continuar a ser alvo de uma exaustiva investigação. Para além disso, em muitos consumidores, os sintomas psicóticos podem desaparecer sem tratamento farmacológico; bastando para isso que o indivíduo se abstenha de consumir a droga. Deste modo, o tratamento psicossocial da dependência de metanfetamina pode ser um método eficaz para prevenir a ocorrência de futuros episódios psicóticos associados à droga.

Este trabalho de revisão apresenta algumas limitações: os estudos consultados focam-se essencialmente em consumidores regulares de metanfetamina quando existe uma grande porção de indivíduos que fazem um consumo recreativo da droga; o facto de na Europa a metanfetamina não estar na forma cristalina (ice), mas num pó branco muito parecido com a anfetamina, devido a isto, os consumidores não sabem o que estão a consumir e a comprar; o facto de os estudos não referirem qual a via de administração utilizada pelos consumidores; e ainda o facto de alguns estudos não especificarem qual o tipo de anfetamina que foi utilizada.

5. Conclusões

Num estudo elaborado por Lecomte *et al.*, foram descritos como fatores preditores do desenvolvimento de psicose persistente em pacientes com consumo abusivo de metanfetamina a idade avançada, a presença de sintomas psicóticos mais severos, um longo período de consumo, sintomas depressivos mais pronunciados e traços de personalidade antissocial (43). Consequentemente, torna-se essencial identificar quais os indivíduos com psicose persistente entre os consumidores de metanfetamina, de modo a facilitar o tratamento da mesma (43).

Foi demonstrado que existe uma associação positiva entre a ocorrência de adversidades na infância e o desenvolvimento de psicose/ esquizofrenia (45). Por conseguinte, os médicos devem questionar os consumidores de metanfetamina que apresentam sintomas psicóticos sobre eventos adversos ocorridos durante a sua

infância, de forma a desenvolverem planos de tratamento eficazes, já que os efeitos de traumas de infância são tratáveis e evitáveis.

Como descrito acima, não existe ainda consenso quanto ao tratamento a ser utilizado na psicose induzida por anfetaminas, havendo, aliás, bastantes divergências no que concerne ao antipsicótico a ser prescrito. Assim, a escolha do fármaco pode ser feita com base no tipo de sintomatologia que o doente apresenta.

Apesar de vários tratamentos mencionados terem demonstrado resultados promissores, ainda nenhum pode ser recomendado como tratamento baseado na evidência para a psicose associada à metanfetamina ou para a psicose primária com uso simultâneo de anfetaminas. Deste modo, futuras investigações deverão ser realizadas para fornecer dados mais concretos sobre como se deve efetuar o tratamento desta patologia.

Em conclusão, esta revisão demonstra que para os médicos pode ser difícil avaliar, apenas pela apresentação clínica, se um paciente psiquiátrico internado recentemente apresenta sintomas psicóticos causados pelo consumo de metanfetamina, por um transtorno psicótico primário ou por ambos. Deste modo, a psicose induzida por anfetaminas como sendo um modelo da esquizofrenia com mecanismos biológicos semelhantes é uma tese que ganha cada vez mais consistência.

Referências

1. Eslami-Shahrbabaki M, Fekrat A, Mazhari S. A Study of the Prevalence of Psychiatric Disorders in Patients with Methamphetamine-Induced Psychosis. *Addiction & Health*. 2015;7(1-2):37-46.
2. Akindipe T, Wilson D, Stein DJ. Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence: prevalence and risk factors. *Metabolic brain disease*. 2014;29(2):351-7.
3. Salo R, Fassbender C, Iosif AM, Ursu S, Leamon MH, Carter C. Predictors of methamphetamine psychosis: history of ADHD-relevant childhood behaviors and drug exposure. *Psychiatry research*. 2013;210(2):529-35.
4. Bramness JG, Gundersen OH, Guterstam J, Rognli EB, Konstenius M, Loberg EM, et al. Amphetamine-induced psychosis--a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC psychiatry*. 2012;12:221.

5. Chanasong R, Thanoi S, Watiktinkorn P, Reynolds GP, Nudmamud-Thanoi S. Genetic variation of GRIN1 confers vulnerability to methamphetamine-dependent psychosis in a Thai population. *Neuroscience letters*. 2013;551:58-61.
6. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Progress in neurobiology*. 2005;75(6):406-33.
7. Medhus S, Mordal J, Holm B, Morland J, Bramness JG. A comparison of symptoms and drug use between patients with methamphetamine associated psychoses and patients diagnosed with schizophrenia in two acute psychiatric wards. *Psychiatry research*. 2013;206(1):17-21.
8. Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(7):1149-52.
9. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2009;259(7):413-31.
10. Susana Vaz Carreiro MB. Psicose e consumo de substâncias. *Acta Med Port*. 2007;20(413-422).
11. Henquet C, van Os J, Kuepper R, Delespaul P, Smits M, Campo JA, et al. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2010;196(6):447-53.
12. Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. [Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia]. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2010;32 Suppl 1:S15-30.
13. Degenhardt L, Coffey C, Hearps S, Kinner SA, Borschmann R, Moran P, et al. Associations between psychotic symptoms and substance use in young offenders. *Drug and alcohol review*. 2015;34(6):673-82.
14. Rothman RB, Baumann MH. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *European Journal of Pharmacology*. 2003;479(1-3):23-40.
15. Yamamoto BK, Moszczynska A, Gudelsky GA. Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1187:101-21.
16. Lineberry TW, Bostwick JM. Methamphetamine abuse: a perfect storm of complications. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(1):77-84.
17. Farnia V, Shakeri J, Tatari F, Juibari TA, Yazdchi K, Bajoghli H, et al. Randomized controlled trial of aripiprazole versus risperidone for the treatment of amphetamine-induced psychosis. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2014;40(1):10-5.
18. Alam-mehrjerdi Z, Mokri A, Dolan K. Methamphetamine use and treatment in Iran: A systematic review from the most populated Persian Gulf country. *Asian journal of psychiatry*. 2015;16:17-25.
19. Kuo CJ, Liao YT, Chen WJ, Tsai SY, Lin SK, Chen CC. Causes of death of patients with methamphetamine dependence: a record-linkage study. *Drug and alcohol review*. 2011;30(6):621-8.

20. Tucker P. Substance misuse and early psychosis. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*. 2009;17(4):291-4.
21. Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death. *Brain research reviews*. 2009;60(2):379-407.
22. Harro J. Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine. *International review of neurobiology*. 2015;120:179-204.
23. Samiei M, Vahidi M, Rezaee O, Yaraghchi A, Daneshmand R. Methamphetamine-Associated Psychosis and Treatment With Haloperidol and Risperidone: A Pilot Study. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*. 2016;10(3):e7988.
24. Grant KM, LeVan TD, Wells SM, Li M, Stoltenberg SF, Gendelman HE, et al. Methamphetamine-associated psychosis. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2012;7(1):113-39.
25. McKetin R, Lubman DI, Baker AL, Dawe S, Ali RL. Dose-related psychotic symptoms in chronic methamphetamine users: evidence from a prospective longitudinal study. *JAMA psychiatry*. 2013;70(3):319-24.
26. McKetin R, Hickey K, Devlin K, Lawrence K. The risk of psychotic symptoms associated with recreational methamphetamine use. *Drug and alcohol review*. 2010;29(4):358-63.
27. Ujike H, Sato M. Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1025:279-87.
28. Akiyama K. Longitudinal clinical course following pharmacological treatment of methamphetamine psychosis which persists after long-term abstinence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074:125-34.
29. Glasner-Edwards S, Mooney LJ. Methamphetamine psychosis: epidemiology and management. *CNS drugs*. 2014;28(12):1115-26.
30. Power BD, Stefanis NC, Dragovic M, Jablensky A, Castle D, Morgan V. Age at initiation of amphetamine use and age at onset of psychosis: the Australian Survey of High Impact Psychosis. *Schizophrenia research*. 2014;152(1):300-2.
31. Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Won M, Kondo N, Naruse N, et al. Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(10):1864-70.
32. Ghaffari-Nejad A, Ziaadini H, Saffari-Zadeha S, Kheradmand A, Pouya F. A Study of the Phenomenology of Psychosis Induced by Methamphetamine: A Preliminary Research. *Addiction & Health*. 2014;6(3-4):105-11.
33. Bramness JG, Rognli EB. Psychosis induced by amphetamines. *Current opinion in psychiatry*. 2016;29(4):236-41.
34. McKetin R, Dawe S, Burns RA, Hides L, Kavanagh DJ, Teesson M, et al. The profile of psychiatric symptoms exacerbated by methamphetamine use. *Drug and alcohol dependence*. 2016;161:104-9.

35. Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, Sunga A, Wada K, Monteiro M. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2003;6(4):347-52.
36. Hides L, Dawe S, McKetin R, Kavanagh DJ, Young RM, Teesson M, et al. Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users. *Psychiatry research*. 2015;226(1):91-6.
37. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. Hostility among methamphetamine users experiencing psychotic symptoms. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 2008;17(3):235-40.
38. Srisurapanont M, Arunpongpaisal S, Wada K, Marsden J, Ali R, Kongsakon R. Comparisons of methamphetamine psychotic and schizophrenic symptoms: a differential item functioning analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(4):959-64.
39. Bousman CA, McKetin R, Burns R, Woods SP, Morgan EE, Atkinson JH, et al. Typologies of positive psychotic symptoms in methamphetamine dependence. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 2015;24(2):94-7.
40. Medhus S, Rognli EB, Gossop M, Holm B, Morland J, Bramness JG. Amphetamine-induced psychosis: Transition to schizophrenia and mortality in a small prospective sample. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 2015;24(7):586-9.
41. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2013;162B(7):661-70.
42. Ahn KH, Sewell A, Elander J, Pittman B, Ranganathan M, Gunduz-Bruce H, et al. Role of GABA Deficit in Sensitivity to the Psychotomimetic Effects of Amphetamine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(12):2822-31.
43. Lecomte T, Mueser KT, MacEwan W, Thornton AE, Buchanan T, Bouchard V, et al. Predictors of persistent psychotic symptoms in persons with methamphetamine abuse receiving psychiatric treatment. *The Journal of nervous and mental disease*. 2013;201(12):1085-9.
44. Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson RA, et al. Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug and alcohol review*. 2010;29(1):12-20.
45. Ding Y, Lin H, Zhou L, Yan H, He N. Adverse childhood experiences and interaction with methamphetamine use frequency in the risk of methamphetamine-associated psychosis. *Drug and alcohol dependence*. 2014;142:295-300.

46. Zarrabi H, Khalkhali M, Hamidi A, Ahmadi R, Zavarmousavi M. Clinical features, course and treatment of methamphetamine-induced psychosis in psychiatric inpatients. *BMC psychiatry*. 2016;16:44.
47. Marwaha S, Thompson A, Bebbington P, Singh SP, Freeman D, Winsper C, et al. Adult attention deficit hyperactivity symptoms and psychosis: Epidemiological evidence from a population survey in England. *Psychiatry research*. 2015;229(1-2):49-56.
48. Sim MS, Hatim A, Diong SH, Mohamed Z. Genetic polymorphism in DTNBP1 gene is associated with methamphetamine-induced panic disorder. *Journal of addiction medicine*. 2014;8(6):431-7.
49. Dawe S, Davis P, Lapworth K, McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users. *Current opinion in psychiatry*. 2009;22(3):269-73.
50. McKetin R, Lubman DI, Najman JM, Dawe S, Butterworth P, Baker AL. Does methamphetamine use increase violent behaviour? Evidence from a prospective longitudinal study. *Addiction*. 2014;109(5):798-806.
51. Coid JW, Ullrich S, Kallis C, Keers R, Barker D, Cowden F, et al. The relationship between delusions and violence: findings from the East London first episode psychosis study. *JAMA psychiatry*. 2013;70(5):465-71.
52. Lapworth K, Dawe S, Davis P, Kavanagh D, Young R, Saunders J. Impulsivity and positive psychotic symptoms influence hostility in methamphetamine users. *Addictive behaviors*. 2009;34(4):380-5.
53. Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *The Psychiatric clinics of North America*. 2013;36(2):261-75.
54. Granado N, Ares-Santos S, Moratalla R. Methamphetamine and Parkinson's disease. *Parkinson's disease*. 2013;2013:308052.
55. Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, et al. Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophrenia research*. 2013;147(2-3):355-61.
56. Chen CK, Lin SK, Chen YC, Huang MC, Chen TT, Ree SC, et al. Persistence of psychotic symptoms as an indicator of cognitive impairment in methamphetamine users. *Drug and alcohol dependence*. 2015;148:158-64.
57. Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychology review*. 2007;17(3):275-97.
58. Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE. Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):586-608.
59. Fassbender C, Lesh TA, Ursu S, Salo R. Reaction time variability and related brain activity in methamphetamine psychosis. *Biological psychiatry*. 2015;77(5):465-74.
60. Okada N, Takahashi K, Nishimura Y, Koike S, Ishii-Takahashi A, Sakakibara E, et al. Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated

psychosis versus schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addiction biology*. 2016;21(2):489-503.

61. Yamamuro K, Makinodan M, Kimoto S, Kishimoto N, Morimoto T, Toritsuka M, et al. Differential patterns of blood oxygenation in the prefrontal cortex between patients with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. *Scientific reports*. 2015;5:12107.
62. Yamamuro K, Kimoto S, Iida J, Kishimoto N, Nakanishi Y, Tanaka S, et al. Reduced Prefrontal Cortex Hemodynamic Response in Adults with Methamphetamine Induced Psychosis: Relevance for Impulsivity. *PloS one*. 2016;11(4):e0152373.
63. Shoptaw SJ, Kao U, Ling WW. Treatment for amphetamine psychosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):Cd003026.
64. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind study. *International clinical psychopharmacology*. 2001;16(6):325-30.
65. Verachai V, Rukngan W, Chawanakrasaesin K, Nilaban S, Suwanmajo S, Thanateerabunjong R, et al. Treatment of methamphetamine-induced psychosis: a double-blind randomized controlled trial comparing haloperidol and quetiapine. *Psychopharmacology*. 2014;231(16):3099-108.
66. Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(5):Cd007815.
67. Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: a systematic clinical review. *Drug and alcohol dependence*. 2015;150:1-13.

Vulnerabilidade individual (26)
Idade (43) ^a
Sintomas psicóticos mais severos(43) ^a
Sintomas depressivos mais pronunciados (43) ^a
Período mais prolongado de consumo abusivo de anfetaminas (43) ^a
Personalidade antissocial (1, 43, 44) ou <i>borderline</i> (1)
Ocorrência de adversidades na infância (45)
Presença de distúrbios do humor (1)
TDAH na infância (1, 33)
Sexo masculino ^b (2)
Doença psiquiátrica prévia ^b (2)
Polimorfismo rs1126442 do gene GRIN1 (5)
Polimorfismo rs 3213207 do gene DTNBP1 (48) ^c

Tabela 1. Fatores preditores para o desenvolvimento de psicose induzida por anfetaminas. ^aFatores de risco para o desenvolvimento de psicose persistente. ^bFatores de risco para comorbilidade psiquiátrica associada ao consumo de anfetaminas; ^cSem associação comprovada com o desenvolvimento de psicose induzida por anfetaminas, mas apenas com síndrome de pânico induzido pela metanfetamina.

Característico da psicose induzida por anfetaminas	Semelhanças entre a psicose induzida por anfetaminas e a psicose esquizofrênica
Recuperação mais rápida (29)	Base genética comum (genes da transmissão glutamatérgica) (5)
Resolução com a abstinência (27)	Défices cognitivos sobreponíveis (56)
Alucinações visuais vívidas (32) ^a	Sintomas positivos (delírios, alucinações e discurso incoerente) (7, 38), sintomas negativos (pobreza do discurso e emoção incongruente)(38) e sintomas de ansiedade/depressão(38)
Menor disfunção pré-frontal (61)	Ativação significativamente reduzida no córtex pré-frontal ventrolateral (60)
Alterações ao nível da amígdala cerebral em estudos de imagem (55)	Alterações em estudos de imagem: diminuição da substância cinzenta nas áreas perisilvianas esquerdas e frontopolar, diminuição da substância branca na região orbitofrontal e ao nível do hipocampo (55)

Tabela 2. Comparação clínico-patológica entre a psicose induzida por anfetaminas e a psicose esquizofrênica. À esquerda estão descritas algumas das características da psicose induzida por anfetaminas; à direita, estão enumeradas características comuns à psicose induzida por anfetaminas e à psicose esquizofrênica. ^aAs alucinações visuais vívidas são comuns na psicose induzida por anfetaminas, mas pouco comuns na psicose esquizofrênica.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar ao meu tutor, o Doutor Manuel Esteves, pela orientação e disponibilidade que revelou para me auxiliar neste trabalho e por me incutir uma capacidade de pensamento crítico para com o mesmo.

Agradeço à minha família e amigos por me apoiarem em todas as etapas do processo que resultou neste trabalho.

Agradeço à Rita pela paciência, empenho e perseverança que demonstrou para discutir comigo vários dos temas relacionados com a minha tese.

Anexos



Instruções aos autores

A revista 'PSIQUIATRIA CLÍNICA' publica artigos originais na área da Psiquiatria e Saúde Mental, escritos em português, em conformidade com as seguintes categorias: [1] artigos originais; [2] artigos de revisão; [3] casos clínicos; [4] cartas ao editor; [5] artigos especiais por convite.

Os manuscritos devem ser enviados para o endereço electrónico psiqrdir@huc.min-saude.pt, ao cuidado do Editor da Revista 'Psiquiatria Clínica', em formato Microsoft Word, aceitando-se anexos (p. ex. imagens, tabelas) em formato JPEG ou Microsoft Excel.

Além do título do artigo, em português e em inglês, e da categoria de manuscrito escolhida, deverá ser indicado o nome dos autores, suas qualificações e filiações profissionais. Um autor deverá ser indicado como responsável pela correspondência, constando como contactos morada profissional, telefone e endereço electrónico. A informação referente aos autores - nome, qualificações e filiações, endereço e contactos do autor-correspondente - deverá ser remetida num ficheiro à parte, separado do corpo do artigo.

Os artigos devem ser acompanhados de um resumo, contendo uma descrição clara e concisa do artigo, que não deve exceder um limite de 200 palavras. Deverão ser indicadas palavras-chave, em número máximo de 4, que reflectam o conteúdo do manuscrito. Recomenda-se o uso de termos 'Medical Subject Headings', do Index Medicus. Resumos e palavras-chave deverão ser redigidos em 2 versões: português e inglês. Relativamente ao idioma do texto do artigo, serão aceites contribuições em português ou inglês.

A estrutura dos Artigos Originais, e Revisão, quando aplicável, deverá ser organizada segundo as secções: (1) Introdução, (2) Métodos, (3) Resultados, (4) Discussão, (5) Conclusões. Os Casos Clínicos deverão estruturar-se como: (1)

Introdução, (2) Caso Clínico, (3) Discussão. A dimensão dos manuscritos, excluindo resumo e referências, deverá respeitar os seguintes limites de palavras: Artigos Originais – 5000, Artigos de Revisão – 7500, Casos Clínicos – 2000, Cartas ao Editor – 750.

As referências bibliográficas deverão adoptar as normas para publicação segundo o estilo Vancouver, do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (vide http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), sendo citadas no texto por números árabes consecutivos, entre parêntesis, inseridos por ordem de entrada. A título de exemplo:

(1) Vaz-Serra A. A vulnerabilidade ao Stress. *Psiquiatria Clínica*. 2000; 20(4): 261-278.

A submissão de um manuscrito à revista implica a sua originalidade, nomeadamente que o trabalho em questão não tenha sido anteriormente publicado, ou que não tenha sido submetido em simultâneo a outros periódicos científicos. Em termos éticos, nomeadamente no referente a autorias, recomenda-se a leitura e cumprimento das recomendações do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (vide <http://www.icmje.org/recommendations>).

Os artigos submetidos serão avaliados pelo conselho editorial, que apreciará a sua conformidade com a linha editorial da 'Psiquiatria Clínica'. Caso seja assinalada a necessidade de revisão, os pareceres serão comunicados aos autores, que deverão proceder às necessárias modificações antes de resubmeter o artigo. A revista não garante a publicação de todos os artigos que lhe sejam entregues, pelo que, em caso de rejeição do manuscrito, o mesmo será devolvido aos autores.

Os artigos publicados serão da exclusiva responsabilidade dos autores. Após a sua aceitação e publicação na revista 'Psiquiatria Clínica' tornar-se-ão propriedade desta, e a sua reprodução, total ou parcial, só poderá ser feita com autorização prévia do Editor. Estão salvaguardadas, como excepção, breves citações de texto utilizadas na elaboração de outros artigos científicos.